

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-275264

⑤ Int.Cl.⁴C 07 C 163/00
A 61 K 31/165

識別記号

ABS
ADS

庁内整理番号

7188-4H

④ 公開 昭和61年(1986)12月5日

7330-4C※審査請求 未請求 発明の数 3 (全20頁)

⑭ 発明の名称 ジセレノビス安息香酸アミド、その製造方法およびそれを含有する
医薬製剤

⑯ 特 願 昭61-83270

⑰ 出 願 昭61(1986)4月12日

優先権主張 ⑱ 1985年4月12日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3513070.9

㉑ 発 明 者 アンドレ ベルター ベルギー国、ペー-4610 ベイン-エベセ、グラン ルー
ト 84

㉒ 出 願 人 アー. ナターマン ウ ドイツ連邦共和国、デー-5000 ケルン 30, ナターマン
ント コンパニー ゲ アレー 1
ゼルシャフト ミット
ベシユレンクテル
ハフツング

㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名
最終頁に続く

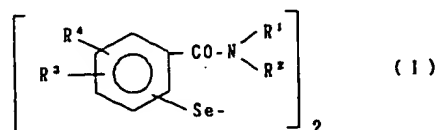
明 細 書

1. 発明の名称

ジセレノビス安息香酸アミド、その製造方法
およびそれを含有する医薬製剤

2. 特許請求の範囲

1. 下記一般式(1)：



(上式中、

R¹ および R² は同一または相異なり、但し、
少なくとも一方の基は水素であってはならず、そ
してそれぞれ単独に水素、直鎖もしくは分岐の
C₁₋₁₈-アルキル、C₃₋₈-シクロアルキル、
C₃₋₈-シクロアルキルメチル、フェニルアルキ
ル、フェニル、そしてそれぞれ独立してハロゲン、
C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロ
キシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ(C₁₋₄-
アルキル)-アミノ、シアノ、カルボキシ、ア

ルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアル
キルおよびメチレンジオキシによって1~3回置
換されているフェニルを表わし、または一緒にな
ってC₆₋₈-アルキレン架橋を形成し、

そしてR³ および R⁴ は同一または相異なり、
そしてそれぞれ単独に水素、ハロゲン、C₁₋₄-
アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、トリフルオロメ
チルもしくはニトロを表わし、または一緒になっ
てメチレンジオキシを表わし、そして

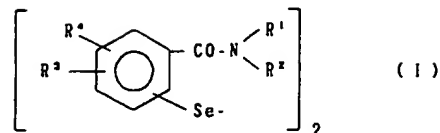
ジセレノ架橋は両方の環においてカルバミド基
に対してオルト、メタまたはパラの位置に位置す
る)で表わされるジセレノビス-安息香酸アミド。

2. 前記 R¹ および R² が同一または相異なる
が常に水素を表わさず、そしてそれぞれ単独に直
鎖または分岐のC₁₋₁₈-アルキル、C₃₋₈-シク
ロアルキル、C₃₋₈-シクロアルキルメチル、ペ
ンジル、フェニル、そしてメチル、メトキシもし
くはニトロによって置換されているフェニルを表
わし、または一緒になってC₆₋₈-アルキレン架
橋を形成し、そしてR³ および R⁴ がそれぞれ単

独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わす特許請求の範囲第1項記載のジセレノビス-安息香酸アミド。

3. 前記 R^1 が水素を表わし、そして R^2 が直鎖または分岐の C_{1-10} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてそれぞれ独立してフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジメチルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルエチルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、そして R^3 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わす、特許請求の範囲第1項記載のジセレノビス-安息香酸アミド。

4. 下記一般式 (I) : 以下余白



(上式中、

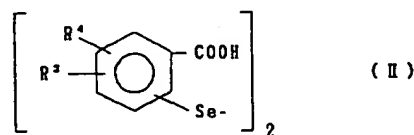
R^1 および R^2 は同一または相異なり、但し、少なくとも一方の基は水素であってはならず、そしてそれぞれ単独に水素、直鎖もしくは分岐の C_{1-10} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、フェニル、そしてそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ (C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{4-6} -アルキレン架橋を形成し、そして

R^3 および R^4 は同一または相異なり、そして

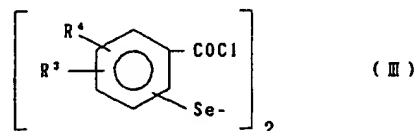
それぞれ単独に水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そして

ジセレノ架橋は両方の環においてカルバミド基に対してオルト、メタまたはパラの位置に位置する) で表わされるジセレノビス-安息香酸アミドの製造方法であって、

a) 下記一般式 (II) :



(上式中、 R^3 および R^4 は前記定義に同じであり、そしてジセレノ架橋はカルボキシル基に対してオルト、メタまたはパラの位置にある) で表わされるジセレノビス-安息香酸を適当な溶媒中で塩化亜鉛の存在下に室温において72時間以内にジクロロメチルアルキルエーテルと反応させて下記一般式 (III) :

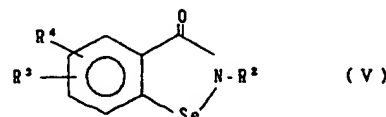


で表わされる対応する酸塩化物に転化し、そしてその式 (III) の化合物を単離した後、下記一般式 (IV) :



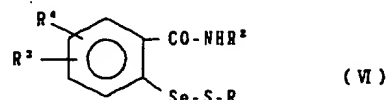
(上式中、 R^1 および R^2 は前記定義に同じである) で表わされるアミンと反応させることによって式 (I) の化合物に転化する、または

b) 下記一般式 (V) :

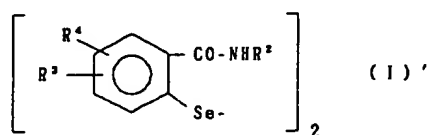


(上式中、 R^3 、 R^3 および R^4 は前記定義に

同じである。)で表わされるベンゾイソセレンゾロンを適当な有機溶媒中で室温においてほぼ等モル量のアルキルメルカプタン (RSH ; 式中の R はアルキルを表わす) と反応させて下記一般式 (VI) :



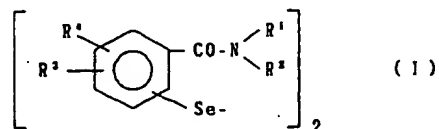
(上式中、 R 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義に同じである) で表わされる中間化合物を形成し、これにさらにメチルアミン (MeNH_2 ; 式中の Me はメチルを表わす) を添加して下記式 (I)' :



(上式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義に同じである) で表わされる化合物に転化することの特徴とするジセレンビス安息香酸アミドの製造方法。

よって1~3回置換されているフェニルを表わし、そして R^2 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わす、特許請求の範囲第4項記載のジセレンビス安息香酸アミドの製造方法。

7. 活性成分として、下記一般式 (I) :



(上式中、

R^1 および R^2 は同一または相異なり、但し、少なくとも一方の基は水素であってはずらず、そしてそれぞれ単独に水素、直鎖もしくは分岐の C_{1-18} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、フェニルアルキル、フェニル、そしてそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロ

5. 前記 R^1 および R^2 が同一または相異なるが常に水素を表わさず、そしてそれぞれ単独に直鎖または分岐の C_{1-18} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてメチル、メトキシもしくはニトロによって置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{1-6} -アルキレン架橋を形成し、そして R^3 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わす、特許請求の範囲第4項記載のジセレンビス安息香酸アミドの製造方法。

6. 前記 R^1 が水素を表わし、そして R^2 が直鎖または分岐の C_{1-18} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてそれぞれ独立してフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジメチルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルエチルおよびメチレンジオキシに

キシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ (C_{1-6} -アルキル)-アミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{1-6} アルキレン架橋を形成し、そして

R^3 および R^4 は同一または相異なり、そしてそれぞれ単独に水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そして

ジセレン架橋は両方の環においてカルバミド基に対してオルト、メタまたはパラの位置に位置する) で表わされるジセレンビス安息香酸アミドを通常の医薬賦形剤および担体と混合して含んでいることを特徴とする医薬製剤。

8. 前記式 (I) 中の R^1 および R^2 が同一または相異なるが常に水素を表わさず、そしてそれぞれ単独に直鎖または分岐の C_{1-18} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキ

ルメチル、ベンジル、フェニル、そしてメチル、メトキシもしくはニトロによって置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{1-6} -アルキレン架橋を形成し、そして R^3 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わす、特許請求の範囲第7項記載の医薬製剤。

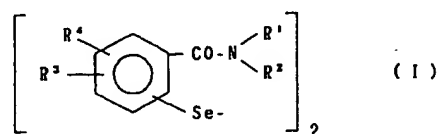
9. 前記式(1)中の R^1 が水素を表わし、そして R^2 が直鎖または分岐の C_{1-12} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{5-8} -シクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてそれぞれ独立してフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジメチルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルエチルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、そして R^3 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わす、特

許請求の範囲第7項記載の医薬製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、有用な薬理特性によって特徴付けられる第一アミンおよび第二アミンの新規なジセレンビス-安息香酸アミドおよびその製造方法および医薬組成物中の活性成分としてのその用途に関する。前記の本発明化合物は、活性酸素代謝産物の形成の増大による細胞損傷によって惹起された病気、例えば、肝臓障害(liver defects)、心筋梗塞、炎症、乾癬および照射障害(radiation defects)の治療にとりわけ使用することができる。

本発明の化合物は下記一般式(1)：



〔上式中、

R^1 および R^2 は同一または相異なり、但し、少なくとも一方の基は水素であってはならず、そしてそれぞれ単独に水素、直鎖もしくは分岐の

C_{1-12} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルキルメチル、フェニルアルキル、フェニル、そしてそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{1-6} -アルキレン鎖を形成し、そして

R^3 および R^4 は同一または相異なり、そしてそれぞれ単独に水素、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そして

ジセレン架橋は、好ましくは両方の環において等しく、カルバミド基に対してオルト、メタまたはパラの位置に位置する)で表わされる化合物に対応する。

ハロゲンはフッ素、塩素、および臭素を意味す

る。1~4個の炭素原子を有するアルキル基として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルをあげることができ、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基として、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシを用いることができる。

好ましい化合物は、式中の R^1 および R^2 が同一または相異なるが常に水素をかわさず、そしてそれぞれ単独に直鎖もしくは分岐の C_{1-12} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{5-8} -シクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてメチル、メトキシ、もしくはニトロによって置換されているフェニルを表わし、または一緒になって C_{1-6} -アルキレン架橋を形成し、そして R^3 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わし、そしてジセレン架橋がオルト、メタまたはパラの位置にある化合物である。

さらに、好ましい化合物は、式中の R^1 が水素を表わし、そして R^2 が直鎖または分岐の C_{1-12}

ーアルキル、 C_{3-8} 。ーシクロアルキル、 C_{3-8} 。ーシクロアルキルメチル、ベンジル、フェニル、そしてそれぞれ独立してフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジメチルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルエチルおよびメチレンジオキシによって1~3回置換されているフェニルを表わし、そして R^2 および R^4 がそれぞれ単独に水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そしてジセレノ架橋がオルト、メタまたはパラの位置にある化合物である。

この群の中で、式中のジセレノ架橋がオルトの位置にあり、そして R^2 および R^4 が同一または相異なり、そしてそれぞれ単独にフッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そして R^2 が非置換のフェニル基またはヒドロキシによって置換されたフェニル

基を表わす化合物が好ましい。

とりわけ好ましい化合物は、式中の R^2 および R^4 が同一または相異なり、そしてそれぞれ単独にフッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはニトロを表わし、または一緒になってメチレンジオキシを表わし、そして R^2 が直鎖または分岐のアルキル基を表わす化合物である。

本発明の化合物の例をあげると以下の通りである：

2, 2-ジセレノビス- (N-ジメチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ジエチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ジー n-プロピルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ジイソプロピルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ジー n-ブチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ジー n-ヘキシルベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ジー n-オクチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-n-ブチル-N-メチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-n-ブチル-N-エチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-メチル-N-tert-ブチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-シクロヘキシル-N-メチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ベンジル-N-メチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ベンジル-N-エチルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-メチル-N-フェニルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-メチル-N-4-メトキシフェニルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-エチル-N-3-メチルフェニルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-エチル-N-2-ニトロフェニルーベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N, N-テトラメチレン-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N, N-ペンタメチレン-ベンズアミド)

3, 3-ジセレノビス- (N-ジメチルーベンズアミド)

3, 3-ジセレノビス- (N-ジイソプロピルーベンズアミド)

3, 3-ジセレノビス- (N-ベンジル-N-メチルーベンズアミド)

3, 3-ジセレノビス- (N-メチル-N-フェニルーベンズアミド)

3, 3-ジセレノビス- (N, N-ペンタメチレン-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス- (N-ジメチルーベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-ジェチル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-ジイソプロビル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-ベンジル-N-メチル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-メチル-N-フェニル-ベンズアミド)

3, 3-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズアミド)

3, 3-ジセレノビス-(N-エチル-ベンズアミド)

3, 3-ジセレノビス-(N-イソプロビル-ベンズアミド)

3, 3-ジセレノビス-(N-tert-ブチル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-エチル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-プロビル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-イソプロビル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-tert-ブチル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-ベンジル-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(4-クロロフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(4-ジメチルアミノフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(4-シアノフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(2-シアノフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(4-フルオロフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ベンズアミド)

4, 4-ジセレノビス-(N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(4-フルオロベンズアミド))

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(4-クロロベンズアミド))

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(4-メチルベンズアミド))

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(3-メトキシベンズアミド))

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(4-トリフルオロメチルベンズアミド))

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(5-クロロベンズアミド))

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(3-ニトロベンズアミド))

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(3, 4-メチレンジオキシベンズアミド))

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-ニトロフェニル)-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-フルオロフェニル)-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-シアノフェニル)-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-メトキシカルボニルメチルフェニル)-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-(1-エトキシカルボニルエチル)-フェニル)-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-トリフルオ

ロメチルフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (4-メチルフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (4-メトキシフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (4-クロロフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (4-ジメチルアミノフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (2-ヒドロキシフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (2-メトキシフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (2-メトキシカルボニルフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (2-カルボキシフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (3-ヒドロキシフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (4-ヒドロキシ

ミド]

2, 2-ジセレノビス- (N-プロピル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-イソプロピル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-n-ブチル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-tert-ブチル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ヘキシル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-オクチル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ドデシル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-ヘキサデシル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-オクタデシル-ベンズアミド)

本発明の物質はグルタチオンペルオキシダーゼ

フェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (2-ニトロフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (2-クロロフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (3, 4-ジメトキシフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- (N-ベンジル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- [N- (4-フェニルブチル) -ベンズアミド]

2, 2-ジセレノビス- (N-シクロヘキシル-ベンズアミド)

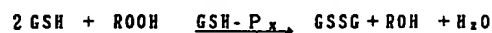
2, 2-ジセレノビス- (N-シクロヘキシルメチル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-メチル-ベンズアミド)

2, 2-ジセレノビス- (N-エチル-ベンズア

ミド)の性質を示すので、この酵素に取って代わることができこのようにしてメルカプタンと共働して活性酸素代謝産物の有害な影響を防ぐことができる。

セレン依存性グルタチオン (GSH) -ペルオキシダーゼ (P_x) は H_2O_2 および有機ヒドロペルオキシドの還元を触媒する:



セレン含有酵素は過酸化に対して細胞を保護しアラキドン酸代謝の転形 (modulation) に重要な役割を果たしている (シー、シー、レディー (C.C. Reddy)、イー、ジェイ、マサロ (E.J. Massaro)、ファンダム、アンドアブル、トキシコロジー (Fundam. and Appl. Toxicology) (3)、9~10

(1983年)、431~436頁、およびエル、フロエ (L. Flohé) フリー・ラジカルズ・イン・バイオロジー (Free Radicals in Biology)、Vol. V、ダブリュー・エー・プリオール (W.A. Pryor) 編、1982年、アカデミック・プレス (Academic Press)、

223~254頁)。

グルタチオンペルオキシダーゼは、各組織の細胞損傷および最終的な壊死が過酸化物の形の活性酸素代謝産物(例えば、リポイド過酸化物および過酸化水素)の形成の増大によって起こるすべての病気においてある役割を果たしている。このいわゆる「酸化性ストレス」は、例えば、炎症反応または自己免疫反応によって、アルコールによってまたは薬物によって誘発された肝臓病において見ることができるが、他の病気、例えば心筋梗塞においても観察することができる。心筋梗塞の後、白血球が損傷を受けた領域に移動し、そして細胞破壊は前記した活性酸素代謝産物の放出の増大を伴っていることが知られている。最終的に、このことは組織の進行性の崩壊に至る。

このような場合において、種々の過酸化物および活性酸素分解酵素からなる、天然に存在する重要な保護系に負担がかかり過ぎる。この保護系は、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、とりわけ各酵素成分としてグルタチオンペルオキシ

ダーゼを有するグルタチオン-レドックス系を含んでいる。このグルタチオン-レドックス系は極めて重要である。なぜならば、これは有機過酸化物および過酸化水素の両者を無毒化し得るからである。この系は健全な肝機能に対して重要な役割を果たしていること(ウェンデル(Wendel)等、バイオケミカル・ファーマコロジー(Biochemical Pharmacology)、Vol.31、361頁(1982年))および、例えば、実験的な肝臓損傷の程度はこの系に、すなわち、一方で肝臓のグルタチオン含有量そして他方で酵素グルタチオンペルオキシダーゼの活性の量に依存していることが確かめられている。一般的な炎症の過程で、この肝臓保護機構は本質的に弱められ(ブラット(Bragt)等、エイジェンツ・アンド・アクションズ(Agents and Actions)、Supp.17、214頁(1980年))、それによって肝臓は本質的に増大した「酸化性ストレス」の害を受ける。

極めて重要な役割は炎症のメディエイトとしての活性酸素代謝産物によって行なわれる。この活

性酸素代謝産物は、ロイコタキシス(leucotaxis)、管透過性、結合組織の損傷および免疫複合体/補体誘導効果ならびに虚血性領域内に再び流れることによって惹き起こされる損傷に関与していると考えられている(エル・フロエ(L.Flohé)等、ザ・ファーマコロジー・オブ・インフラメーション(The Pharmacology of Inflammation)、アイ・エル・ボンタ(I.L.Bonta)等編、ハンドブック・オブ・インフラメーション(Handbook of Inflammation)、Vol. 5、エルスヴィエール(Elsevier)、アムステルダム(Amsterdam)、255~270頁)。

イオン化照射後の損傷もラジカルおよび活性酸素代謝産物の形成によって惹起される。従って、化学的な細胞保護の道はグルタチオン/グルタチオンペルオキシダーゼ系を強化することである(エイチ・リンク(H.Link)、「グルタチオン(Glutathione)」: プロシーディングス・オブ・ザ・シックスティーン・コンファレンス・オブ・ザ・ジャーマン・ソサイエティー・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(Proceedings of the

16th Conference of the German Society of Biological Chemistry)、1973年、フロエ(Flohé)、ベネール(Benöhr)、シース(Sies)、ウォルター(Walter)およびウェンデル(Wendel)編、206頁)。

グルタチオンペルオキシダーゼ様活性の測定はエー・ウェンデル(A.Wendel)の方法(エー・ウェンデル、メソッズ・イン・エンザイモロジー(Methods in Enzymology)、Vol.77、325~333頁(1981年))に従って実施した。この実験において、L-ブチルヒドロペルオキシドの存在下にGSHのディスパレイション(disproportionation)を測定した。驚くべきことに、今や、本発明に係る式(1)の化合物はグルタチオンペルオキシダーゼ様活性を有していることが見いだされた。

グルタチオンペルオキシダーゼ様活性

試験管内試験において、ペルオキシダーゼ分解の触媒作用を試験した。本発明の化合物はグルタチオンペルオキシダーゼに取って代わり得ることが見いだされた。以下余白

ROOH	本発明の化合物	ROH
H ₂ O ₂		H ₂ O
RSH		RSSR

触媒活性はGSH-Px単位で表わす。対照物質として、エブセレン(Ebselen)、2-フェニル-1,2-ベンズイソセレンアゾール-3(2H)-オンを用いた(エー. ウィンデル、エム. ファンセル(M. Fansel)、エイチ. サファイヒ(H. Safayhi)、ジー. ティーグス(G. Tiegs)、アール. オッター(R. Otter)、バイオケム. ファーマコ.(Biochem. Pharmac.)、33、3241頁、1984年)。

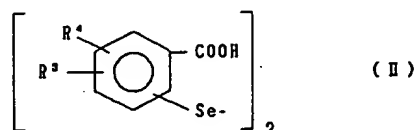
比較の目的で、エブセレンの活性を100%にとり、本発明の化合物の活性はエブセレンの活性を基準にした。

エブセレンは30 μmol(マイクロモル)の濃度で用い、溶解剤としてDHP(ジメチルホルムアミド)を用いた。ジセレンドは1.5 μmolの濃度で用いた。なぜならば、ジセレンドにおいては1分子当たり2原子のセレンが存在するからである。

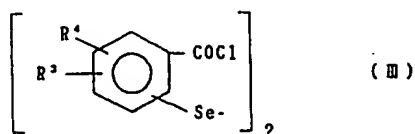
以下余白

物質	触媒活性(%)
エブセレン	100
2,2-ジセレンビス-(N-ジメチル-ベンズアミド)	180
2,2-ジセレンビス-(N-ジイソプロピル-ベンズアミド)	200
2,2-ジセレンビス-(N-ペンタメチレン-ベンズアミド)	125
2,2-ジセレンビス-(N-メチル-N-フェニル-ベンズアミド)	225
3,3-ジセレンビス-(N-ジメチル-ベンズアミド)	220
2,2-ジセレンビス-(ベンズアニリド)	105
2,2-ジセレンビス-(N-ベンジル-ベンズアミド)	105
2,2-ジセレンビス-(N-(トリフルオロメチルフェニル)-ベンズアミド)	100
2,2-ジセレンビス-(N-シクロヘキシルメチル-ベンズアミド)	90
2,2-ジセレンビス-(N-(3-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)	115
2,2-ジセレンビス-(N-(3,5-ジクロロフェニル)-ベンズアミド)	85
2,2-ジセレンビス-(N-メチル-ベンズアミド)	110

本発明の化合物の製造は、下記一般式(II)：



(上式中、R³ および R⁴ は式(I)において与えたと同じ意味を有し、そしてジセレン架橋はカルボキシル基に対してオルト、メタまたはパラの位置にある)で表わされるジセレンビス-安息香酸を適当な溶媒中で塩化亜鉛の存在下に室温において72時間以内にジクロロメチルアルキルエーテル(Cl₂HC-O-アルキル)、例えば、ジクロロメチルメチルエーテル、ジクロロメチルブチルエーテルと反応させて下記一般式(III)



で表わされる対応する酸塩化物を形成し、そしてその式(III)の化合物を単離した後、下記一般式

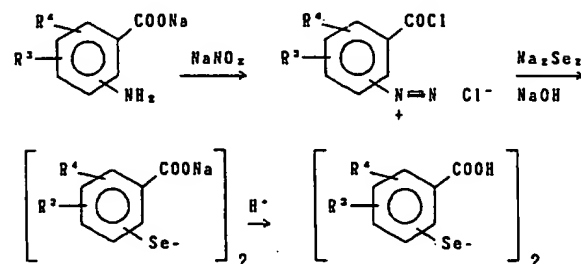
(IV)：



(上式中、R¹ および R² は式(I)において与えたと同じ意味を有する)で表わされるアミンと自体公知の方法で反応させることにより式(I)の化合物を形成する方法によって特徴づけられる。

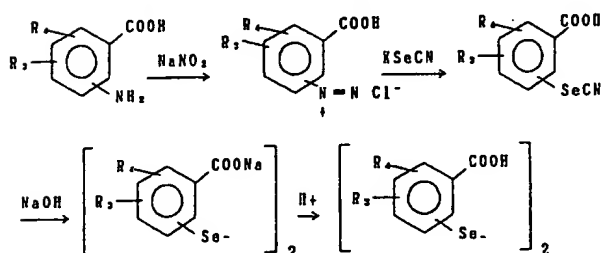
出発物質として用いるジセレンビス-安息香酸は種々の方法によって製造することができる。

方法1 (エー. ルウェット(A. Ruwet)、エム. レンソン(M. Renson)、ブル. ソク. キム. ベルグ.(Bull. Soc. Chim. Belg.) 75、157~163頁(1966年))



この反応の収率は、2-アミノ安息香酸に関する限り良好であり（理論値の90%）、そしてその収率は置換された2-アミノ安息香酸について十分なものである。3-および4-アミノ安息香酸を用いた場合、極めて低収率のみが得られる。

方法2 [ダブリュー、アール、ゲイスウェイ (W.R. Gaythwaite)、ジェイ、ケニオン (J. Kenyon)、エイチ、フィリップス (H. Phillips)、ジェイ、ケム、ソク、(J. Chem. Soc.) 2280 (1928年) およびジェイ、ダブリュー、ベーカー (J.W. Baker)、イー、エフ、シー、バネット (E.F.C. Banett)、ダブリュー、ティー、ツウィード (W.T. Tweed)、ジェイ、ケム、ソク (J. Chem. Soc.) 2831 (1952年)]



ルアミン、シクロブチルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、シクロオクチルアミン、シクロプロピルメチルアミン、シクロヘキシルメチルアミン、シクロヘプチルメチルアミン、シクロオクチルメチルアミン、n-ペンチルアミン、n-ヘキシルアミン、n-ヘプチルアミン、n-オクチルアミン、n-デシルアミン、n-ドデシルアミン、n-ヘキサデシルアミン、n-オクタデシルアミン、ベンジルアミン、4-アミノフェノール、3-アミノフェノール、2-アミノフェノール、2-アミノ-4-メチルフェノール、4-アミノ-3-メチルフェノール、2-アミノ-5-メチルフェノール、4-アミノ-2,6-ジクロロフェノール、4-アミノ-2,6-ジメチルフェノール、4-クロロアニリン、2-クロロアニリン、4-ブロモアニリン、3-クロロ-2-メトキシアニリン、2-クロロ-5-メトキシアニリン、N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミン、4-メトキシ-2-メチルアニリン、2-メトキシ-5-ニトロアニリン、4-シ

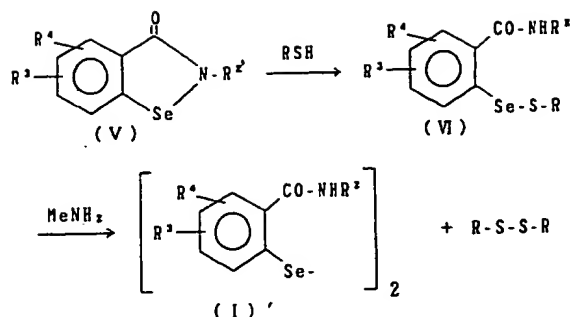
この方法によって、3,3-および4,4-ジセレン安息香酸も良好な収率で得ることができる。

反応に用いるアミンは、公知の化合物、例えば以下にあげるものである：ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ジイソブチルアミン、ジ-n-ヘキシルアミン、ジ-n-ヘプチルアミン、ジ-n-オクチルアミン、ジ-n-デシルアミン、ジ-n-ドデシルアミン、N-n-ブチル-メチルアミン、N-n-ブチルエチルアミン、N-tert-ブチル-メチルアミン、N-シクロヘキシル-メチルアミン、N-シクロペンチル-メチルアミン、N-シクロオクチル-メチルアミン、N-ベンジルメチルアミン、N-エチルベンジルアミン、N-メチルアニリン、N-エチルアニリン、N-メチル-p-アニシジン、N-エチル-m-トリイジン、N-エチル-2-ニトロアニリン、ピロリジン、ピペリジン、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、tert-ブチルアミン、シクロプロピ

アノアニリン、3-シアノアニリン、2-シアノアニリン、2-シアノ-4-ニトロアニリン、4-フルオロアニリン、2-フルオロアニリン、2-フルオロ-5-ニトロアニリン、4-トリフルオロメチルアニリン、2-トリフルオロメチルアニリンおよび3,4-メチレンジオキシアニリン。

本発明の化合物の製造の別の可能性は、ドイツ公開公報 30 27 073 = 米国特許明細書 4,352,799 およびドイツ公開公報 30 27 075 = 米国特許明細書 4,418,069 の方法のそれぞれに従って得ることができる下記式 (V) (式中の R¹、R² および R³ は式 (I) において与えたと同じ意味を有する) で表わされるベンズイソセレンアゾロンを適当な有機溶媒中で室温においてほぼ等モル量のメルカプタン、例えば、エチルメルカプタンと反応させて下記式 (VI) で表わされる中間化合物を形成し、

以下余白



そしてその中間化合物 (VI) はアミン、例えば、メチルアミンの存在下に不均化によって容易に本発明の式 (I)' の化合物に転化することができるということにある。

本発明は式 (I) の化合物を含有する医薬製剤にも関する。本発明の医薬製剤は、医薬的活性化化合物のみまたは通常の医薬的に許容される担体と共にその化合物を含有する、経口または経直腸のような腸内的投与ならびに非経口的投与用のものである。便利には、この活性成分の医薬製剤は、所望の投与に適用される単一投与量の形、例えば、

ら再結晶する。6 g の純粋な生成物が得られる。母液の部分濃縮によってさらに 4.6 g が得られる。

収率：10.6 g (理論値の 48.5%)

融点 170℃

実施例 1

2, 2-ジセレノビス-(N-ジメチル-ベンズアミド)

4.0 g (9.15 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドを 50 ml のジイソプロピルエーテル中に溶解する。この溶液を、攪拌しながら水中ジメチルアミンの 40% 溶液 (10 ml) に滴下して加える。15 分間攪拌した後、100 ml の水をこの混合物に加え、沈殿を濾過し 50 ml の水で洗浄する。この沈殿を乾燥させそしてトルエン/ヘキサンから再晶出させる。

収率：3.1 g (理論値の 75%)

融点 173~174℃

実施例 2

2, 2-ジセレノビス-(N-ジイソプロピル-ベンズアミド)

錠剤、糖剤、カプセル剤、坐剤、顆粒剤、水剤、乳剤または懸濁液の形で存在している。この物質の投与量は、通常 1 日当り 10~1000mg、好ましくは 1 日当り 30~300mg であり、投与は 1 回の投与量でまたは複数回の部分的投与量で、好ましくは 1 日当り 2~3 回の部分的投与量で行なうことができる。

本発明の化合物の製造は以下の実施例において詳細に記載する。実施例中で表示した融点は、Büchi 510 - 融点測定装置を用いて測定した値であり、摂氏度で示し補正は行なっていない。

2, 2-ジセレノビス-安息香酸の例を用いたジセレノビス-安息香酸塩化物の一般的製造方法。

2.0 g (5.0 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸を 400 ml の乾燥ジクロロメタン中に懸濁させる。この混合物に対して、45 ml

(500 ミリモル) のジクロロメチルメチルエーテルおよび 1 g の乾燥塩化亜鉛を添加する。この反応混合物を室温で 72 時間攪拌する。残渣を濾過した後、溶液を濃縮する。酸塩化物をトルエンか

4.0 g (9.15 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドを 50 ml のピリジン中に溶解する。この溶液を 20 ml のピリジン中 2.0 g (19.8 ミリモル) のジイソプロピルアミンの溶液に滴下して加える。これをさらに 15 分間攪拌しそしてこの溶液を氷、水および稀塩酸 (約 250 ml) の混合物中に注ぐ。沈殿を濾過し、水で洗浄しそして乾燥させる。

収率：4.1 g (理論値の 93.3%)

融点 156~158℃

実施例 3

2, 2-ジセレノビス-(N,N-ペンタメチレン-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g (9.15 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

2.0 g (23.5 ミリモル) のピリジン。

収率：3.8 g (理論値の 77.7%)

融点 159~160℃

実施例 4

2, 2-ジセレノビス-(N-ベンジル-N-メチル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g (9.15 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

2.4 g (19.8 ミリモル) の N-ベンジルメチルアミン。

収率：2.9 g (理論値の 52.3%)

融点：139~140 °C

実施例 5

2, 2-ジセレノビス-(N-メチル-N-フェニル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g (9.15 ミリモル) の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

2.2 g (20.6 ミリモル) の N-メチルアニリン。

収率：3.8 g (理論値の 71.85%)

融点：180~182 °C

実施例 8

3, 3-ジセレノビス-(N-フェニル-ベンズアミド)

2.0 g (4.6 ミリモル) の 3, 3-ジセレノビス-安息香酸クロリドを 20 ml の乾燥ピリジン中に溶解する。この溶液に対して、10 ml のピリジン中 0.9 g (9.6 ミリモル) のアニリンを滴下して加える。この溶液をさらに 15 分間攪拌し、次いで氷、水および稀塩酸の混合物中に入れる。この沈澱を濾過し、水で洗浄しそして乾燥させる。ジメチルホルムアミドからの再晶出の後、1.72 g (理論値の 68%) が得られる。融点 209~212 °C。

実施例 9

3, 3-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズアミド)

実施例 1 と同様。

出発物質：

2 g (4.6 ミリモル) の 3, 3-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

融点：83 °C

実施例 6

3, 3-ジセレノビス-(N-ジメチル-ベンズアミド)

実施例 1 と同様。

出発物質：

5.46 g (12.49 ミリモル) の 3, 3-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

10 ml の 40% ジメチルアミン水溶液。

収率：2.8 g (理論値の 49.4%)

融点：165~167 °C

実施例 7

4, 4-ジセレノビス-(N-ジメチル-ベンズアミド)

実施例 1 と同様。

出発物質：

4.0 g (9.15 ミリモル) の 4, 4-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

10 ml と 40% ジメチルアミン水溶液。

収率：3.2 g (理論値の 77%)

5 ml の 40% メチルアミン水溶液。

収率：1 g (理論値の 55%)

融点：172 °C

実施例 10

3, 3-ジセレノビス-(N-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g (4.6 ミリモル) の 3, 3-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

1.0 g (9.17 ミリモル) の 4-アミノフェノール。

収率：0.93 g (理論値の 35%)

融点：268~270 °C

実施例 11

4, 4-ジセレノビス-(N-フェニル-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g の 4, 4-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

0.8 g のアニリン。

収率：1.43 g (理論値の57%)

融点：271~274 °C

実施例 12

4,4-ジセレノビス-(N-(4-フルオロフェニル)-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g の 4,4-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

1.0 g の 4-フルオロアニリン。

収率：1.51 g (理論値の56.5%)

融点：265~268 °C

実施例 13

4,4-ジセレノビス-(N-tert-ブチル-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g の 4,4-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.3 g のジフェニルアミン。

収率：3.9 g (理論値の54.5%)

融点：208~210 °C

実施例 16

2,2-ジセレノビス-(N-ベンジル-N-フェニル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2,2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.4 g の N-ベンジルアニリン。

収率：3.2 g (理論値の47.9%)

融点：242~244 °C

実施例 17

2,2-ジセレノビス-(N-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2,2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

0.8 g の tert-ブチルアミン。

収率：1 g (理論値の44.3%)

融点：212~215 °C

実施例 14

4,4-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズアミド)

実施例 8 と同様。

出発物質：

2 g の 4,4-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

5 ml の 40% メチルアミン水溶液。

収率：0.8 g (理論値の44%)

融点

実施例 15

2,2-ジセレノビス-(N-ジフェニル-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2,2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.3 g の 4-メトキシ-N-メチルアニリン。

収率：2.9 g (理論値の49.7%)

融点：111~122 °C

実施例 18

2,2-ジセレノビス-(N-エチル-4-フルオロフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2,2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.3 g の N-エチル-4-フルオロアニリン。

収率：3.5 g (理論値の57.8%)

融点：132~133 °C

実施例 19

2,2-ジセレノビス-(N-エチル-3-メチルフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質：

4.0 g の 2,2-ジセレノビス-安息香酸クロリド
および

3.3 g の N-エチル-m-トルイジン。

収率: 3.2 g (理論値の 55%)

融点: 120~121 °C

実施例 20

2, 2-ジセレノビス-(N-メチル-(3-メチルフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質:

4.0 g の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

3.4 g の N-メチル-m-トルイジン。

収率: 3.0 g (理論値の 54.1%)

融点: 113~115 °C

実施例 21

2, 2-ジセレノビス-(N-メチル-(2-メトキシカルボニルフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2 と同様。

出発物質:

4.0 g の 2, 2-ジセレノビス-安息香酸クロリドおよび

* 場合によっては、数分後に中間生成物が再び晶出する。この場合には、反応混合物に対して透明な溶液が再び得られるまで多量のジメチルホルムアミドを加える。

実施例 22

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-ニトロフェニル)-ベンズアミド)

前記一般的方法と同様。

出発物質:

100 ml のメタノール中

1.0 g (3.13 ミリモル) の 2-(4-ニトロフェニル)-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

0.5 ml のエチルメルカプタンおよび

1.5 ml の 33%メチルアミン。

収率: 0.65 g (理論値の 65%)

融点: 243~245 °C

実施例 23

2, 2-ジセレノビス-(N-(3-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)

3.9 g の N-メチル-アントラニル酸メチルエステル。

収率: 2.8 g (理論値の 44.1%)

融点: 104~105 °C

一般的方法

5 ミリモルの 2-置換 1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンを約 200 ml のメタノール中に懸濁し、そして 5.5 ミリモルのメルカプタン (例えば、エチルメルカプタン) を加える。数分 (5~15 分) 後、透明な溶液が得られる*。薄層クロマトグラフィーによって、1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンが完全に反応したかどうかを調べる。完全に反応した場合には、2 ml の 33%メチルアミン水溶液を加える。この反応混合物を少なくとも 1 時間攪拌する。得られる沈澱を吸引し、メタノールで洗浄しそして最終的にエーテルで洗浄する。場合によっては、これをさらに塩化メチレン中で攪拌する。必要ならば、このようにして得られたジセレノドを適当な溶媒から再晶出させることができる。

実施例 22 と同様。

出発物質:

250 ml のメタノール中

5 g の 2-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

1.3 ml のエチルメルカプタンおよび

4.3 ml の 33%メチルアミン。

収率: 1.2 g (理論値の 12%)

融点: 285~286 °C

実施例 24

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)

実施例 22 と同様。

出発物質:

100 ml のメタノール中

2.5 g の 2-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2.0 ml の 33%メチルアミンおよび

0.65 ml のエチルメルカプタン。

収率: 1.15 g (理論値の 46%)

融点：282~284 °C

実施例 2.5

2, 2-ジセレノビス-(N-(2-ヒドロキシフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100 ml のメタノール中
3 g の 2-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、
0.78 ml のエチルメルカプタンおよび
3 ml の 33%メチルアミン。
収率：0.5 g (理論値の 8.3%)

融点：235~238 °C

実施例 2.6

2, 2-ジセレノビス-(N-シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100 ml のメタノール中
2.5 g の 2-シクロヘキシルメチル-1, 2-ベ

ンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.53 ml のエチルメルカプタンおよび

2.1 ml の 33%メチルアミン。

収率：2.15 g (理論値の 86%)

融点：227~229 °C

実施例 2.7

2, 2-ジセレノビス-(N-(2-トリフルオロメチル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

50 ml のメタノール中
1 g の 2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、
0.215 ml のエチルメルカプタンおよび

0.73 ml の 33%メチルアミン。
収率：0.508 g (理論値の 51.2%)

融点：235~236 °C 以下余白

実施例 2.8

2, 2-ジセレノビス-N-(4-(1-エトキシカルボニルエチル)-フェニル)-ベンズアミド

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

50 ml のメタノール中
0.7 g の 2-(4-(1-エトキシカルボニルエチル)-フェニル)-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、
0.14 ml のエチルメルカプタンおよび
0.68 ml の 33%メチルアミン。
収率：0.1 g (理論値の 14.3%)

融点：179~181 °C

実施例 2.9

2, 2-ジセレノビス-(N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

50 ml のメタノール中

0.82 g の 2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.19 ml のエチルメルカプタンおよび

0.94 ml の 33%メチルアミン。

収率：0.7 g (理論値の 85.4%)

融点：270~272 °C

実施例 3.0

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-ジメチルアミノフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100 ml のメタノール中
2 g の 2-(4-ジメチルアミノフェニル)-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、
0.46 ml のエチルメルカプタンおよび
1.18 ml の 33%メチルアミン。
収率：1 g (理論値の 49.8%)

融点：258~260 °C 以下余白

実施例 3.1

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-トリフルオ
ロメチルフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質:

100 ml のメタノール中

2 g の 2-(4-トリフルオロメチルフェニル)
-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-
-オン、

0.428 ml のトリエチルアミンおよび

1.45 ml の 3.3% メチルアミン。

収率: 0.87 g (理論値の 43.8%)

融点: 273℃

実施例 3.2

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-メチルフェ
ニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質:

100 ml のメタノール中

2 g の 2-(4-メチルフェニル)-1, 2-ベ

実施例 2.2 と同様。

出発物質:

150 ml のメタノール中

2 g の 2-(4-メトキシフェニル)-1, 2-
ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.48 ml のエチルメルカプタンおよび

1.6 ml の 3.3% メチルアミン。

収率: 1.26 g (理論値の 63.2%)

融点: 290~292℃

実施例 3.5

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-クロロフェ
ニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質:

150 ml のメタノール中

2 g の 2-(4-クロロフェニル)-1, 2-ベ
ンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.48 ml のエチルメルカプタンおよび

0.53 ml の 3.3% メチルアミン。

収率: 1.45 g (理論値の 72%)

ンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.5 ml のエチルメルカプタンおよび

1.73 ml の 3.3% メチルアミン。

収率: 1.44 g (理論値の 71.8%)

融点: 255℃

実施例 3.3

2, 2-ジセレノビス-(N-ベンジル-ベンズ
アミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質:

100 ml のメタノール中

2 g の 2-ベンジル-1, 2-ベンゾイソセリ
ナゾール-3 (2H)-オン、

0.5 ml のエチルメルカプタンおよび

1.73 ml の 3.3% メチルアミン。

収率: 1.37 g (理論値の 68.4%)

融点: 196~198℃

実施例 3.4

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-メトキシフ
ェニル)-ベンズアミド)

融点: 280~283℃

実施例 3.6

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-フェニルブ
チル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質:

150 ml のメタノール中

2 g の 2-(4-フェニルブチル)-1, 2-ベ
ンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.45 ml のエチルメルカプタンおよび

1.5 ml の 3.3% メチルアミン。

収率: 1.8 g (理論値の 90%)

融点: 180~181℃

実施例 3.7

2, 2-ジセレノビス-(N-(3, 5-ジクロ
ロフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質:

200 ml のメタノール中

1.7 g の 2-(3, 5-ジクロロフェニル)-1,

2-ベンゾイソセナゾール-3(2H)-オン、
0.4mlのエチルメルカプタンおよび
0.5mlの33%メチルアミン。
収率：2.9g(理論値の84%)
融点：255~257℃

実施例38

2,2-ジセレノビス-(N-(2-ニトロフェ
ニル)-ベンズアミド)

実施例22と同様。

出発物質：
50mlのメタノール中
0.5gの2-(2-ニトロフェニル)-1,2-
ベンゾイソセナゾール-3(2H)-オン、
0.12mlのエチルメルカプタンおよび
0.2mlの33%メチルアミン。
収率：0.45g(理論値の90%)
融点：225℃

実施例39

2,2-ジセレノビス-(N-(2-クロロフェ
ニル)-ベンズアミド)

融点：277~279℃

実施例41

2,2-ジセレノビス-(N-フェニル-(5-
メトキシ-ベンズアミド))

実施例22と同様。

出発物質：
80mlのメタノール中
1gの5-メトキシ-2-フェニル-1,2-
ベンゾイソセナゾール-3(2H)-オン、
0.25mlのエチルメルカプタンおよび
1mlの33%メチルアミン。
収率：0.6g(理論値の60%)
融点：203~204℃

実施例42

2,2-ジセレノビス-(N-(4-シアノフェ
ニル)-ベンズアミド)

実施例22と同様。

出発物質：
150mlのメタノール中
2gの2-(2-シアノフェニル)-1,2-
ベンゾイソセナゾール-3(2H)-オン、
0.5mlのエチルメルカプタンおよび
0.5mlの33%メチルアミン。
収率：0.8g(理論値の32.2%)
融点：
実施例40
2,2-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズア
ミド)

実施例22と同様。

出発物質：
150mlのメタノール中
2gの2-(2-クロロフェニル)-1,2-
ベンゾイソセナゾール-3(2H)-オン、
0.6mlのエチルメルカプタンおよび
0.7mlの33%メチルアミン。
収率：0.8g(理論値の32.2%)
融点：
実施例40
2,2-ジセレノビス-(N-メチル-ベンズア
ミド)

実施例22と同様。

出発物質：
100mlのメタノール中
1gの2-メチル-1,2-ベンゾイソセナゾ
ール-3(2H)-オン、
0.35mlのエチルメルカプタンおよび
1.2mlの33%メチルアミン。
収率：0.65g(理論値の63.8%)
融点：268~270℃

ンゾイソセナゾール-3(2H)-オン、
0.5mlのエチルメルカプタンおよび
5mlの33%メチルアミン。
収率：0.5g(理論値の25%)
融点：268~270℃

実施例43

2,2-ジセレノビス-(N-シクロペンチル-
ベンズアミド)

実施例22と同様。

出発物質：
50mlのメタノール中
0.7gの2-シクロペンチル-1,2-ベンゾイ
ソセナゾール-3(2H)-オン、
0.2mlのエチルメルカプタンおよび
3mlの33%メチルアミン。
収率：0.46g(理論値の65.7%)
融点：275~280℃

実施例44

2,2-ジセレノビス-(N-シクロヘキシル-
ベンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100 ml のメタノール中

1 g の 2-シクロヘキシル-1, 2-ベンゾイソ
セリナゾール-3 (2H)-オン、

0.25 ml のエチルメルカプタンおよび

3 ml の 33%メチルアミン。

収率：0.5 g (理論値の 50%)

融点：315℃

実施例 4 5

2, 2-ジセレノビス-(N-(4-フルオロフ
エニル)-ベンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100 ml のメタノール中

1.26 g の 2-(4-フルオロフェニル)-1, 2-
ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.3 ml のエチルメルカプタンおよび

3 ml の 33%メチルアミン。

収率：1.1 g (理論値の 87.3%)

セリナゾール-3 (2H)-オン、

0.4 ml のエチルメルカプタンおよび

1.4 ml の 33%メチルアミン。

収率：0.96 g (理論値の 71.4%)

融点：241~242℃

実施例 4 8

2, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-ベンズ
アミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100 ml のメタノール中

2 g の 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナ
ゾール-3 (2H)-オン、

0.5 ml のエチルメルカプタンおよび

4 ml の 33%メチルアミン。

収率：1.8 g (理論値の 90%)

融点：263~265℃

実施例 4 9

2, 2-ジセレノビス-(N-(3, 4-ジメト
キシフェニル)-ベンズアミド)

融点：260℃

実施例 4 6

2, 2-ジセレノビス-(N-ヘキシル-ベンズ
アミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

150 ml のメタノール中

2 g の 2-ヘキシル-1, 2-ベンゾイソセリナ
ゾール-3 (2H)-オン、

0.52 ml のエチルメルカプタンおよび

2 ml の 33%メチルアミン。

収率：1.55 g (理論値の 77.5%)

融点：163~165℃

実施例 4 7

2, 2-ジセレノビス-(N-tert-ブチル-ベ
ンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100 ml のメタノール中

1.34 g の 2-tert-ブチル-1, 2-ベンゾイソ

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

150 ml のメタノール中

1 g の 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 2-
ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.2 ml のエチルメルカプタンおよび

2 ml の 33%メチルアミン。

収率：0.25 g (理論値の 25%)

融点：235℃

実施例 5 0

2, 2-ジセレノビス-(N-(2-メトキシフ
エニル)-ベンズアミド)

実施例 2 2 と同様。

出発物質：

100 ml のメタノール中

2 g の 2-(2-メトキシフェニル)-1, 2-
ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.5 ml のエチルメルカプタンおよび

1.5 ml の 33%メチルアミン。

収率：0.95 g (理論値の 47.4%)

融点：216～217℃

実施例 5.12, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(3-メトキシ-ベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100ml のメタノール中

1g の 7-メトキシ-2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.25ml のエチルメルカプタンおよび

1.0ml の 33%メチルアミン。

収率：0.31g (理論値の 31.6%)

融点：152～155℃

実施例 5.22, 2-ジセレノビス-(N-(2-メトキシカルボニルフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100ml のメタノール中

1.66g の 2-(2-メトキシカルボニルフェニル)

-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-

-オン、

0.5ml のエチルメルカプタンおよび

1.5ml の 33%メチルアミン。

収率：0.55g (理論値の 25%)

融点：230～231℃

実施例 5.32, 2-ジセレノビス-(N-(2-カルボキシフェニル)-ベンズアミド)

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

150ml のメタノール中

1.5g の 2-(2-カルボキシフェニル)-1,

2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.5ml のエチルメルカプタンおよび

1.5ml の 33%メチルアミン。

収率：0.49g (31%)

融点：298～300℃

以下余白

実施例 5.42, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(3, 4-ジメトキシ-ベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

200ml のメタノール中

1g の 6, 7-ジメトキシ-2-フェニル-1,

2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.2ml のエチルメルカプタンおよび

3ml の 33%メチルアミン。

収率：0.55g (理論値の 55%)

融点：235℃

実施例 5.52, 2-ジセレノビス-(N-フェニル-(3-メチル-ベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100ml のメタノール中

2g の 7-メチル-2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.5ml のエチルメルカプタンおよび

2ml の 33%メチルアミン。

収率：1.5g (理論値の 25%)

融点：290～295℃

実施例 5.62, 2-ジセレノビス-(N-tert-ブチル-(3-メトキシ-ベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

2g の 7-メトキシ-2-tert-ブチル-1,

2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン、

0.5ml のエチルメルカプタンおよび

2ml の 33%メチルアミン。

収率：1.1g (理論値の 55%)

融点：230～231℃

実施例 5.72, 2-ジセレノビス-(N-メチル-(3-メトキシ-ベンズアミド))

実施例 2.2 と同様。

出発物質：

100 ml のメタノール中
 2 g の 7-メトキシ-2-メチル-1, 2-ベン
 ゴイソセレンゾール-3 (2H)-オン、
 0.5 ml のエチルメルカプタンおよび
 2 ml の 33%メチルアミン。
 収率: 1.7 g (理論値の 65%)
 融点: 216~217 °C

特許出願人

アー. ナターマン ウント コンパニー
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル
 ハフツング

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗
 弁理士 西 館 和 之
 弁理士 内 田 幸 男
 弁理士 山 口 昭 之
 弁理士 西 山 雅 也

第1頁の続き

	識別記号	庁内整理番号
⑤Int. Cl. ⁴		
A 61 K 31/165	AGZ	
31/275	ABE	
	ACS	7330-4C
31/445		
C 07 D 295/18		Z-7417-4C
317/68		7822-4C

優先権主張	⑨1985年4月12日⑨西ドイツ(DE)⑨P3513071.7	
⑫発 明 者	ハルトムート フィツ シヤー	ドイツ連邦共和国。デー-5000 ケルン 41, アルヌルフ シュトラッセ 3-5
⑫発 明 者	レオン クリステイア ン	ベルギー国。デー-4150 ナンドラン, リュクロワ アン ドレ 5
⑫発 明 者	アルブレヒト ベンデ ル	ドイツ連邦共和国。デー-7400 チュービンゲンイム ブ ツケンロー 19
⑫発 明 者	オイゲン エツシエン ベルク	ドイツ連邦共和国。デー-5000 ケルン 41, ヒルゼベク 10
⑫発 明 者	ノルベルト デロイ	ドイツ連邦共和国。デー-5020 フレッツヒエン-バツヘ ム, アン デア ホルツヘツケ 11
⑫発 明 者	ベーター キュール	ドイツ連邦共和国。デー-5303 ボルンハイム, ボツツド ルフアー ベック 21
⑫発 明 者	エーリヒ グラーフ	ドイツ連邦共和国。デー-5014 ケルベン-ホレム, アム ランゲン ハオ 25